

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005736

International filing date: 28 March 2005 (28.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-102780  
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 2 7 8 0

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 1 0 2 7 8 0  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 富山化学工業株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	PAT-1158
【提出日】	平成16年 3月31日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61K 9/10
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市水橋中村256番地の3
【氏名】	久保 佳子
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市清水町4丁目3番13号
【氏名】	山川 哲規
【特許出願人】	
【識別番号】	000003698
【氏名又は名称】	富山化学工業株式会社
【代表者】	中野 克彦
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	011268
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーに導入し高圧処理した後に、解粒剤を添加し凝集粒を解粒することを特徴とする難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法。

【請求項 2】

解粒剤が合成高分子化合物または天然多糖類である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

合成高分子化合物が、天然多糖類誘導体、ビニルポリマー誘導体またはポリアルキレングリコールの共重合体である請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載の製造方法で得られる難溶性薬物の微粒子分散液。

【請求項 5】

難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の 90%（体積）以上が、粒子径 1000 nm 未満の大きさであることを特徴とする請求項 4 記載の難溶性薬物の微粒子分散液。

【請求項 6】

難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の 90%（体積）以上が、粒子径 500 nm 未満の大きさであることを特徴とする請求項 4 記載の難溶性薬物の微粒子分散液。

【請求項 7】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載の製造方法で得られる微粒子状難溶性薬物を含有する製剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーに導入し、高圧処理した後に、解粒剤を添加し、凝集粒を解粒することによって得られる難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物が薬効を発揮するためには、薬物が吸収部位で溶解することが必要である。しかしながら、難溶性薬物は、溶解速度が遅く、溶解過程が吸収の律速となることが多い。難溶性薬物の溶解性および吸収性を改善する方法は、(1) 薬物を微粒化する方法、(2) 高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、(3) シクロデキストリン類と共に可溶性複合体とする方法および(4) 易溶解性の塩を形成させる方法などが知られている。

(1) の方法において特に難溶性薬物粒子を1000 nm未満の粒子径(以下、ナノオーダーサイズという)に微粒化することにより、(1) 薬物表面積の増大、(2) 溶解度の向上、(3) 溶解速度の向上および(4) 吸収部位粘膜表面への薬物粒子の付着力増大などの効果により、吸収性が向上することが知られている(非特許文献1)。

【0003】

薬物を微粒化する方法は、気体中での乾式粉碎と液体雰囲気中での湿式粉碎に大別される。一般に乾式粉碎は、10  $\mu$ m以下の粒子に粉碎することが困難であり、湿式粉碎は、10  $\mu$ m以下の粒子に粉碎することが可能である(非特許文献2)。さらに、湿式粉碎は、媒体ミルを用いる機械的破砕法と高圧ホモジナイザーを用いる加圧粉碎法に大別される。機械的破砕法は、ベッセル内にボールやビーズなどの粉碎媒体と破砕物を投入し、ベッセルを回転することにより、粉碎する方法である。しかしながら、粉碎の進行に伴って粉碎物中に粉碎媒体(ボール、ビーズなど)の磨耗粉が混入することは大きな問題である(非特許文献3)。とりわけ、医薬品の製造においては、不純物の混入は極めて大きな問題となる。

一方、加圧粉碎法は、加圧された液体が高速で細いノズルあるいは間隙を通過する際に生じるせん断力あるいはジェット流による粒子相互あるいは粒子一壁面との衝撃力による破壊作用を利用して粉碎する方法である。加圧粉碎法は、粉碎媒体を使用しておらず、磨耗粉の混入が少ないことから医薬品製造に適している。

【0004】

難溶性薬物粒子を高圧ホモジナイザーを用いて微粒化する方法は、知られており、具体的には、難溶性薬物と分散剤の混合液を高圧ホモジナイザーで処理する方法などが知られている(特許文献1)。しかしながら、上記の手順で難溶性薬物を処理した場合、分散液中の難溶性薬物の粒子径は、通常、数 $\mu$ m以上であり、1000 nm未満の粒子径への微粒化は困難である。さらに、この処理方法では、得られた微粒子の粒子径が不均一となる。大小の粒子が混在した状態においては、小さな粒子は溶解して消滅し、大きな粒子はより成長する現象(オストワルド熟成)が起こることが知られている。粒子径が不均一な微粒子は、経時的に安定した微粒子特性(溶解度並びに溶解速度の向上、付着力の増大など)を示さない(非特許文献4)。

また、分散液中における微粒子は、粒子径が小さいほど、粒子のブラウン運動が激しくなるため、粒子が接近・衝突する機会が増える。その結果、粒子間の反発力よりもファンデルワールス引力の影響が大きくなるため、微粒子は凝集しやすくなる。特に、粒子径がナノオーダーサイズの微粒子は、特別な粒子間反発作用が働かなければ凝集が起きる。

高分子化合物の添加は、微粒子の分散安定化効果を示すことが知られている。しかし、分散安定化効果は、高分子化合物の分子量、分子構造、添加量または添加条件で複雑に変化する(非特許文献5)。ナノオーダーサイズの微粒子が、長期間の保存において、凝集

・沈降することなく安定な分散状態を保つことは難しい。

#### 【0005】

【特許文献1】日本特許第2554784号公報

【非特許文献1】アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビューズ (Advanced Drug Delivery Reviews)、第47巻、第3頁、2001年

【非特許文献2】すぐに役立つ粒子設計・加工技術、じほう社編、第24頁、2003年

【非特許文献3】粉碎・分級と表面改質、N G T社編、第75頁、2001年

【非特許文献4】微粒子工学大系、第1巻、基礎技術、フジ・テクノシステム社編、第152頁、2001年

【非特許文献5】微粒子工学大系、第1巻、基礎技術、フジ・テクノシステム社編、第238-240頁、2001年

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

難溶性薬物を高圧ホモジナイザーを用いてナノオーダーサイズの微粒子に微粒化する製造方法は、確立されておらず、効果的かつ簡便な難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法および分散安定性に優れた難溶性薬物の微粒子分散液が強く望まれている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁後、高圧ホモジナイザーで処理し、ついで、解粒剤を添加し、凝集粒を解粒することにより、難溶性薬物がナノオーダーサイズの粒子に微粒化された難溶性薬物の微粒子分散液を、効果的かつ簡便に製造できることを見出した。ここで、解粒剤とは、凝集粒を分散する効果のある添加剤を意味する。

本発明は、まず、第1工程として、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行い、分散液を得る。得られた分散液は、静置すると速やかに難溶性薬物の粒子が凝集・沈降し、外観からは、微粒化されていないように見える。しかしながら、第2工程として、第1工程で得られた分散液に解粒剤を添加し、高圧ホモジナイザーによる高圧処理または超音波処理などの解粒処理を施すことにより、難溶性薬物の凝集粒が解粒され、驚くべきことに分散液中の粒子がナノオーダーサイズである難溶性薬物の微粒子分散液を製造できる。

さらに、この方法により製造された難溶性薬物の微粒子分散液は、含まれる難溶性薬物粒子の90%（体積）以上が、粒子径1000nm未満または500nm未満の大きさの微粒子とすることができ、さらに、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、保存時に粒子径分布の経時的変化がほとんどなく、静置しても難溶性薬物の微粒子が凝集・沈降することがなく、分散安定性に優れることを見出し、本発明を完成した。

#### 【発明の効果】

#### 【0008】

本発明の製造方法によれば、長期にわたり分散安定性に優れるナノオーダーサイズの難溶性薬物の微粒子分散液を簡便に製造できる。さらに、本発明の製造方法により得られる難溶性薬物の微粒子分散液を製剤化することにより、優れた医薬製剤を提供することができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0009】

以下、本発明について詳述する。

本発明で用いられる難溶性薬物とは、20℃の水に対する溶解度が、1mg/mL未満の薬物を意味する。より具体的には、たとえば、セフトレニピボキシル、セフテラムピボキシル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシンおよびアジスロマイシンなどの抗生剤；ノルフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ナジ

フロキサシン、エノキサシン、シノキサシン、フレロキサシン、プルリフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸、ピロミド酸および1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸などの合成抗菌剤；アムホテリシンB、イトラコナゾール、ミコナゾール、硝酸エコナゾールおよびクロトリマゾールなどの抗真菌剤；サキナビル、リトナビル、ロピナビル、ネビラピン、ビダラビン、メシル酸ネルフィナビル、アンブレナビルおよびエファビレンツなどの抗ウイルス剤；インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ピロキシカム、アンピロキシカム、ロルノキシカムおよびプラノプロフェンなどの抗炎症剤；レフルノミド、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、オーラノフィンおよびイグラチモドなどの抗リウマチ剤；フマル酸クレマスチンおよびオキサトミドなどの抗アレルギー剤などが挙げられ、好ましくは、ノルフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ナジフロキサシン、エノキサシン、シノキサシン、フレロキサシン、プルリフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸、ピロミド酸および1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸などの合成抗菌剤が挙げられ、さらに好ましくは、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸が挙げられる。

#### 【0010】

本発明で用いられる難溶性薬物の分散液に対する含有率としては、高圧ホモジナイザーにて高圧処理が可能であれば特に制限されないが、たとえば、難溶性薬物が分散液に対して、0.01～50%（重量%）が好ましく、0.01～30%（重量%）がより好ましい。難溶性薬物の微粒子分散液を種々の剤形に製剤化する際には、所望の含有率に調整することができる。

#### 【0011】

本発明で用いられる解粒剤としては、天然多糖類または合成高分子化合物から選ばれる1種以上の高分子化合物が好ましい。

#### 【0012】

本発明で用いられる合成高分子化合物としては、天然多糖類誘導体、ビニルポリマー誘導体またはポリアルキレングリコールの共重合体が挙げられる。

本発明で用いられる天然多糖類としては、アラビアゴム、キサンタンガム、プルランなどが挙げられ、アラビアゴムが好ましい。

#### 【0013】

本発明で用いられる天然多糖類誘導体としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体ならびにヒドロキシプロピルスターチおよびカルボキシメチルスターチナトリウムなどのデンプン誘導体などが挙げられ、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましい。

本発明で用いられるビニルポリマー誘導体としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーなどが挙げられ、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンが好ましく、ポリビニルアルコールがさらに好ましい。

本発明で用いられるポリアルキレングリコールの共重合体としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが好ましい。

#### 【0014】

本発明で用いられる解粒剤の濃度は、解粒剤の種類および添加方法によっても異なるが、通常、0.001～20%、好ましくは、0.01～10%であればよい。解粒剤は、第1工程で得られた分散液に、あらかじめ溶媒に解粒剤を溶解した溶液として添加してもよいし、解粒剤が速やかに溶解する場合は、溶媒に溶解せずに添加してもよい。また、第1工程で得られた分散液を遠心分離して得られる難溶性薬物の粒子を含む沈殿または第1

工程で得られた分散液の溶媒を減圧乾燥等により留去して得られる難溶性薬物の粒子を含む残渣に、解粒剤をあらかじめ溶媒に溶解した溶液を添加してもよい。

#### 【0015】

本発明の第1工程の解粒剤を含まない液としては、たとえば、水、含水有機溶媒または有機溶媒などが挙げられる。より具体的には、水、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルムならびにこれらの混合液などが挙げられ、水、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンおよびアセトンならびにこれらの混合液などが好ましい。

また、本発明の第1工程の解粒剤を含まない液には、解粒剤以外の微粒化を妨げない添加剤を添加してもよい。添加剤としては、たとえば、防腐剤、等張化剤、pH調整剤および緩衝剤などが挙げられる。

#### 【0016】

本発明で用いられる防腐剤としては、たとえば、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸エチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類；ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウムならびに塩化ベンゼトニウムなどが挙げられる。

#### 【0017】

本発明で用いられる等張化剤としては、たとえば、塩化ナトリウム、ブドウ糖、果糖、乳糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトールおよびグリセリンなどが挙げられる。

#### 【0018】

本発明で用いられるpH調整剤としては、塩酸、酢酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、ホウ酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、メグルミンおよびトロメタモールなどが挙げられる。

#### 【0019】

本発明で用いられる緩衝剤としては、酸、塩基、酸と塩基の塩およびアミノ酸などが挙げられ、これらを混合して用いてもよい。より具体的には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸および炭酸などの鉱酸；シュウ酸、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、乳酸、酢酸および安息香酸などの有機カルボン酸；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムなどの無機塩基；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、メグルミンおよびトロメタモールなどの有機塩基；塩化ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素カルシウム、ホウ砂、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムなどの鉱酸と無機塩基の塩；クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび安息香酸ナトリウムなどの有機カルボン酸と無機塩基の塩；メタンスルホン酸ナトリウムおよびp-トルエンスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸と無機塩基の塩；タウリンなどのアミノスルホン酸；アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸；グルタミンおよびグリシンなどの中性アミノ酸；ならびにアルギニンおよびリジンなどの塩基性アミノ酸などが挙げられる。

#### 【0020】

本発明で使用する高圧ホモジナイザーとしては、加圧粉碎法に用いられるものであれば、特に制限されないが、たとえば、ピストンギャップ型、液体ジェットミル型および高圧ジェット流反転型などが挙げられ、液体ジェットミル型および高圧ジェット流反転型が好ましく、液体ジェットミル型がさらに好ましい。より具体的には、ピストンギャップ型としては、マントンゴーリン（APV社製）などが挙げられる。液体ジェットミル型としては、マイクロフルイダイザー（みづほ工業社製）、アルティマイザー（スギノマシン社製）



）およびナノマイザー（吉田機械興業社製）などが挙げられる。高圧ジェット流反転型としては、DeBEE（日本ビーイーイー社製）などが挙げられる。

#### 【0021】

本発明の第1工程において、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁した液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行う際の圧力は、100MPa～300MPaが好ましく、150MPa～300MPaがさらに好ましい。

#### 【0022】

本発明の第2工程において、解粒剤を添加した後、解粒処理する方法としては、たとえば、高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法、超音波照射を行う方法および回転式ホモジナイザーで回転処理する方法などが挙げられる。高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法および超音波照射を行う方法が好ましく、高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法がさらに好ましい。

本発明の第2工程において、たとえば、高圧ホモジナイザーで高圧処理を行う際の圧力は、50～150MPaが好ましい。

#### 【0023】

本発明において「難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90%（体積）以上が、粒子径1000nm未満の大きさである」とは、微粒子分散液における難溶性薬物粒子の90%（体積）以上が1000nm未満の微粒子から構成されることを意味し、具体的には、レーザ回折散乱式の粒子径分布測定において、体積分布の90%累積径（ $D_{90}$ ）が、1000nm未満であることを意味する。

また、「難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90%（体積）以上が、粒子径500nm未満の大きさである」とは、上記と同様に体積分布の90%累積径（ $D_{90}$ ）が、500nm未満であることを意味する。

#### 【0024】

本発明における難溶性薬物の微粒子分散液には、上記の防腐剤、等張化剤、pH調整剤および緩衝剤以外に、生体付着性高分子化合物および増粘剤などの添加剤を一種以上添加してもよい。添加剤の添加時期は、第2工程における処理前の難溶性薬物の分散液に解粒剤を添加する際に添加する方法および第2工程終了後に添加する方法が挙げられる。

#### 【0025】

本発明で用いられる生体付着性高分子化合物としては、たとえば、キチンおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体ならびにヒアルロン酸ナトリウムなどが挙げられる。

#### 【0026】

本発明で用いられる増粘剤としては、たとえば、デキストラン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびジェランガムなどが挙げられる。

#### 【0027】

本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、必要に応じて製剤化することにより、たとえば、外用剤、注射剤、経口剤、吸入剤またはデポ製剤などとして投与することができる。外用剤としては、たとえば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、口腔粘膜または皮膚に投与される液剤、軟膏剤、硬膏剤および肛門または膣に投与される坐剤などが挙げられる。注射剤としては、たとえば、静脈内、動脈内、皮内、皮下、筋肉内、関節内、臓器内などに投与される注射剤が挙げられる。経口剤としては、たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤およびシロップ剤などが挙げられる。吸入剤としては、たとえば、エアゾール剤および粉末吸入剤などが挙げられる。

#### 【実施例】

#### 【0028】

つぎに、本発明を実施例、比較例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸（以下、T-39

12という。)3gを水47gに懸濁した。この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液31gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロース60SH-50)水溶液6gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を33g得た。

#### 【0029】

##### 実施例2

T-3912 3gを水47gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液3gに2.2%ポリビニルアルコール(日本合成化学製、ゴーセノールEG-25)水溶液27gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-1500)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を30g得た。

#### 【0030】

##### 実施例3

T-3912 9gを水141gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液90gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロース60SH-50)水溶液18gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて150MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を68g得た。

#### 【0031】

##### 実施例4

T-3912 21gを水329gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて210MPaの高圧処理を100回行った。得られた液20gに1.1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロース60SH-50)水溶液180gを添加し、高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を200g得た。

#### 【0032】

##### 実施例5

T-3912 21gを水329gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて210MPaの高圧処理を300回行った。得られた液230gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロース60SH-50)水溶液46gを添加し、高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて100MPaの高圧処理を20回行い、T-3912の微粒子分散液を250g得た。

#### 【0033】

##### 実施例6

T-3912 13gを水247gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(スギノマシン製、アルティマイザー)を用いて300MPaの高圧処理を300回行った。この液の220gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロース60SH-50)水溶液44gを添加し、高圧ホモジナイザー(スギノマシン製、アルティマイザー)を用いて150MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を230g得た。

#### 【0034】

##### 実施例7

T-3912 3gを水47gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を3

00 回行った。得られた液 0.3 g に 2.2 % アラビアゴム（三栄薬品貿易、商品名 局方アラビアゴム末）水溶液 4.7 g を添加し、超音波ホモジナイザー（日本精機製作所、US-150、先端チップ：7 mm φ）を用いて 10 分間超音波照射を行い、T-3912 の微粒子分散液を 5 g 得た。

【0035】

比較例 1

T-3912 3 g を 1 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学、メトロース 60SH-50）水溶液 4.7 g に懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて 200 MPa の高圧処理を 300 回行い、T-3912 の微粒子分散液を 3.6 g 得た。

【0036】

比較例 2

T-3912 12.5 g を 1 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学、メトロース 60SH-50）水溶液 237.5 g に懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー（日本ビーイーイー製、DeBEE）を用いて 210 MPa の高圧処理を 100 回行い、T-3912 の微粒子分散液を 24.5 g 得た。

【0037】

試験例 1 粒子径の測定

実施例および比較例の粒子径分布の測定は、レーザ回折散乱式粒度分布測定装置（ベックマン・コールター製、LS 13320）またはレーザ回折散乱式粒度分布測定装置（堀場製作所製、LA-920）を用いて測定した。

比較例 1 および実施例 1 の 50 % 累積径（メジアン径、D<sub>50</sub>）および 90 % 累積径（D<sub>90</sub>）を表 1 に示した。

表 1 より実施例 1 は比較例 1 よりも粒子径が小さい。さらに、比較例 1 の粒子径分布は広く、50 % 累積径が 1000 nm 以上であることから 1000 nm 未満の微粒子がしめる割合は 50 % 以下であった。これに対して、実施例 1 の粒子径分布は狭く、90 % 累積径が 1000 nm 未満であることから、90 % 以上が 1000 nm 未満のナノオーダーの微粒子で構成されることが示されている。

【0038】

【表 1】

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例1	ナノマイザー	200	300	1443	4810
実施例1	ナノマイザー	200	300	205	374

【0039】

比較例 2 および実施例 4 の 50 % 累積径および 90 % 累積径を表 2 に示した。

実施例 4 は比較例 2 よりも 50 % 累積径、90 % 累積径共に小さく、実施例 4 は、90 % 以上が 1000 nm 未満のナノオーダーの微粒子であることが確認された。

【0040】

【表 2】

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例2	DeBEE	210	100	672	1874
実施例4	DeBEE	210	100	322	753

【0041】

実施例 2、3、5、6 の 50 % 累積径および 90 % 累積径を表 3 に示した。  
いずれも 90 % 以上が 1000 nm 未満のナノオーダーの微粒子であることが確認された。

【0042】

【表 3】

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
実施例2	ナノマイザー	200	300	74	255
実施例3	ナノマイザー	200	300	113	239
実施例5	DeBEE	210	300	261	381
実施例6	アルティマイザー	300	300	265	382

【0043】

## 試験例 2

比較例 1 および実施例 1 を冷蔵にて 8 週間静置した後、外観を観察した。結果を図 1 に示す。比較例 1（図左の試験管）は、上部に澄明な層が見られ、粒子の沈降が認められたのに対して、実施例 1（図右の試験管）は、全体に白濁状態を保っていることが確認された。

【0044】

## 試験例 3

実施例 3 につき、調製時および調製から 4 カ月後に粒子径分布を測定した。結果を表 4 に示す。両者の粒子径分布には変化が認められず、4 カ月経過しても安定な分散状態を保っていることが確認された。

すなわち、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、保存時に粒子径分布の経時的变化がほとんどなく、分散安定性に優れることが確認された。

【0045】

【表 4】

	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
調製時	113	239
4カ月後	108	248

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図 1】 比較例 1 および実施例 1 を冷蔵にて 8 週間静置後の外観の写真である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

効果的かつ簡便な難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法および分散安定性に優れた難溶性薬物の微粒子分散液を提供すること。

【解決手段】

第1工程として、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行い、ついで、第2工程として、第1工程で得られた分散液に解粒剤を添加し、高圧ホモジナイザーによる高圧処理または超音波処理などの解粒処理を施すことにより、効果的かつ簡便に分散液中の粒子がナノオーダーサイズである難溶性薬物の微粒子分散液を製造できる。加えて、製造された難溶性薬物の微粒子分散液は、静置しても難溶性薬物の微粒子が凝集・沈降することがなく、分散安定性に優れており、さらに、本発明の製造方法により得られる難溶性薬物の微粒子分散液を製剤化することにより、優れた医薬製剤を提供することができる。

【選択図】

なし

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 3 6 9 8

19900824

新規登録

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

富山化学工業株式会社